

# 恶性淋巴瘤合并第二肿瘤 5 例病例报告及文献复习\*

上海中医药大学附属龙华医院 傅华 甘欣锦\* 徐旻 沈伟, 上海 200032

关键词 恶性淋巴瘤; 第二肿瘤

中图分类号 R733.4

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzz20190523

近年来,恶性淋巴瘤患者得到了更多有效的治疗,但同时合并第二肿瘤的情况也逐渐引起了临床医生的重视。我们报告 4 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large b-cell lymphoma, DLBCL), 其中 2 例合并结肠肿瘤, 1 例合并骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS), 1 例合并子宫内膜癌, 1 例滤泡细胞淋巴瘤合并骨髓增殖性肿瘤 (myeloproliferative neoplas, MPN)。

## 病例资料

**例 1** 患者男, 65 岁, 2013 年 7 月因左侧睾丸肿大行肿块切除术, 病理为 DLBCL, 免疫组化: SMA (部分 +), AE1/AE3 (-), ki-67 (80%), CD117 (-), LCA (++) , CD20 (++) , CD30 (-), AFP (-), CEA (-), MPO (-), CD3 (+)。行 2 次环磷酰胺 + 阿霉素 + 长春新碱 + 波尼松 (CHOP) 方案化疗。2013 年 9 月患者反复出现粪隐血阳性, 肠镜提示: 乙状结肠见一  $0.8 \text{ cm} \times 0.8 \text{ cm}$  隆起, 病理报告: 乙状结肠管状腺瘤伴低级别上皮内瘤变。随即行直肠癌根治术 + 降结肠部分切除术。术后病理示乙状结肠腺癌, 中到高分化, 侵润至黏膜下, 大小  $2.5 \text{ cm} \times 2.3 \text{ cm} \times 1.5 \text{ cm}$ 。术后行减量环磷酰胺 + 长春新碱 + 强的松 (COP) 化疗 1 次, 环磷酰胺 + 长春新碱 + 甲氨蝶呤 + 强的松 (CHOP) 化疗 4 次。2014 年 12 月患者 CT 提示腹膜后淋巴结肿大较前进展, 行异环磷酰胺 + 顺铂 + VP-16 (ICE) 方案化疗, 至 2015 年 5 月共 6 次。之后患者定期复查评估全身 CT 及肠镜, 病情平稳。

**例 2** 患者女, 66 岁, 2017 年 2 月因胃痛行胃镜提示: 胃底体交接处小弯侧起见增殖性病灶, 表面溃烂呈不规则结节状隆起, 胃腔狭窄。超声探查病灶处胃壁五层结构消失。考虑进展期 Ca 或淋巴

瘤。病理报告: DLBCL, 免疫组化: LCA (+), CD20 (+), CD79a (+), PAX-5 (+), CD3 (-), CD5 (-), BCL-2 (+), BCL-6 (-), CD10 (-), MUM-1 (+), CyclinD1 (-), CK19 (-), ki-67 (90%), CD30 (-)。PET-CT: 胃体胃窦部胃壁弥漫性增厚, 轮廓僵硬, 伴 FDG 明显浓聚,  $\text{SUV}_{\max} = 36.9$ 。于 2017 年 3~9 月行 6 次美罗华 + 环磷酰胺 + 阿霉素 + 长春新碱 + 波尼松 (R-CHOP) 方案化疗。化疗后患者症状好转, 2017 年 10 月 PET/CT 回报: 胃体胃窦部胃壁病灶明显缩小, 未见明显肿瘤活性; 乙状结肠肠壁增厚伴代谢增高。行肠镜提示: 乙状结肠息肉 (局部癌变?), 病理: 绒毛状管状腺瘤伴高级别上皮内瘤变。行乙状结肠切除 + 肠粘连松解术, 病理示: 管状腺瘤, 伴高级别上皮内瘤变、癌变, 底切缘可见癌浸润。(淋巴结) 未见癌转移。术后再完善后续美罗华治疗, 淋巴瘤病情稳定。

**例 3** 患者女, 73 岁, 2015 年 10 月因胃胀胃痛、体重减轻行胃镜检查, 病理提示: (胃底、胃体) 小细胞恶性肿瘤伴坏死, 弥漫性非霍奇金恶性淋巴瘤 (大 B 细胞型); CD20 (+), CD79a (部分 +), Bcl-2 (+), Mun-1 (散在 +), Ki67 (80% +), 余阴性。PET-CT: 淋巴瘤累及全身多处 (双侧颈部、腋窝、纵膈、双肺门、腹盆腔、后腹膜及膈脚后) 淋巴结、口咽部、双肺、胃、胆囊、十二指肠、小肠及直肠。2015 年 12 月~2016 年 5 月行 6 个疗程 R-CHOP 方案化疗。2016 年 7 月复查 PET-CT 提示原口咽部病灶消失; 颈部、肠系膜淋巴结较前缩小, 新增胃小弯淋巴结淋巴瘤累及。2016 年 7~9 月改行 3 个疗程美罗华 + 吉西他滨 + 奥沙利铂 + 地塞米松 (R-GDP) 方案化疗。2016 年 10 月复查 PET-CT 仍提示疾病进展, 因拒绝静脉化疗, 改口服强的松 + 复方环磷酰胺 + 依托泊苷 + 雷那度胺 (PEP-T) 方案化疗。2017 年 7 月淋巴瘤病情再次进展, 于 2017 年 7 月~2018 年 1 月行 6 次美罗华 + 异环磷酰胺 + 顺铂 + VP-16 (R-ICE) 方案化疗。2018 年 3~4 月再行 2 个疗程环磷酰胺 + 长春新碱 + 甲氨蝶呤 + 强的松 (COMP) 方案化疗。2018 年 5

\*基金项目: 上海市中医药大学附属龙华医院院级课题 (No: 1272)

\*通信作者: 甘欣锦, E-mail: ganxinjin11@163.com

月患者出现血小板减少、重度贫血,行骨髓穿刺术,报告:骨髓细胞增生尚活跃,髓片中原始细胞比例升高占 10.5%,个别原始细胞胞浆内偶见 Auer 小体及少量嗜天青颗粒。POX: (-) 1/50; (+) 18/50; (++) 27/50; (+++) 5/50。PAS: (-) 1/50; (+) 47/50; (++) 2/50; 骨髓流式和活检结果报告均提示髓系原始/幼稚细胞增多约 15%。诊断患者继发 MDS,拟行地西他滨联合化疗。但患者及家属拒绝化疗,外院对症支持治疗。

**例 4** 患者女,69岁,2010年6月因头晕、乏力就诊,上腹部CT示:脾脏多发囊肿伴出血;脾门区见肿大淋巴结影。2010年12月出现左侧腹股沟淋巴结肿大,行左侧腹股沟肿块切除术,术后病理示非霍奇金淋巴瘤,倾向弥漫大B细胞。免疫组化:LCA (+) CD20 (+), CD3 小淋巴细胞 bcl-6 (+) CD45RO 小淋巴细胞 (+), CD79a (+) CD10 (-) cyclinD1 (-), bcl-2 (+), CK (-)。2011年2~6月行 CHOP 方案化疗 6 次,7~8 月行 ICE 方案化疗 2 次。病情稳定。2015年4月患者再次出现颈部、腹股沟淋巴结肿大,淋巴结穿刺提示:DLBCL(细针穿刺,指示淋巴瘤,无详细描述和免疫组化)。2015年10月~2016年2月再行 CHOP 方案化疗 6 次。2016年10月发现患子宫内膜癌(病理:子宫内膜样腺癌,组织学分化Ⅱ级,肌层浸润 $\geq 1/2$ ),行手术治疗,并行 4 次化疗(紫杉醇脂质体 + 卡铂)。患者2017年1月出现大便变细,后行肠镜检查,病理报告:DLBCL(距肛门 8 cm 处、距肛门 2 cm, 活检)。免疫组化:肿瘤细胞 CD20 +, CD10 -, Bcl-6 +, Bcl-2 + (约 60% ~ 80%)、MUM1 +/-(部分细胞阳性)、MYC + (约 20% ~ 30%)、CD30 -/+ (个别细胞阳性)、cyclin D1 -、D3 -、D5 -、Ki-56 + (约 70%);滤泡树突细胞 CD21 +。2017年2月~2018年3月分别行 ICE 方案化疗 6 次、R-GDP 化疗 8 次。之后患者淋巴瘤、子宫内膜癌病情稳定随访中。

**例 5** 患者男,69岁,2011年7月因鼻涕带血查鼻腔镜见赘生物,并行双鼻新生物摘除术,病理示分化差的浆细胞瘤。ECT 示:全身多发性骨病变,符合浆细胞瘤表现。2011年12月行骨穿示髓片中浆细胞占 1%。诊断为多发性骨髓瘤(骨髓瘤诊断标准<sup>[1]</sup>:①浆细胞 > 15% 并伴有原浆或幼浆,或组织活检证实为浆细胞瘤;②血清单克隆免疫球蛋白 IgG > 35 g/L, IgA > 20 g/L;③广泛骨质疏松和/或溶骨改变。符合 1 和 2 可诊断多发性骨髓瘤,符合 1 和 3 属于不分泌型骨髓瘤。该患者有明确的浆细胞

瘤,骨扫描提示多发骨改变,属于不分泌型),2011年12月~2012年6月行(长春新碱 + 吡柔比星 + 地塞米松(VAD)化疗 6 次。2017年4月患者发现双侧腹股沟肿块,6个月后行左腹股沟淋巴结切除并活检术,臀部及左耳多发肿块切除术,病理示滤泡性淋巴瘤,滤泡为主型,I 级。术后未行放化疗。2018年5月出现血细胞增高,血常规示 WBC  $15.52 \times 10^9/L$ , RBC  $8.83 \times 10^{12}/L$ , Hb 194 g/L, PLT  $675 \times 10^9/L$ 。行骨髓穿刺术,骨髓涂片示骨髓细胞增生明显活跃,粒红比倒置。粒红增生活跃,核左移,嗜酸粒细胞可见。红系增生活跃,以中晚幼红为主,成熟红细胞量多可见明显叠集现象。巨核细胞增生明显活跃,血小板成簇或成团可见。骨髓流式细胞:可见 0.9% 的髓系原始/幼稚细胞,未见明显表达紊乱。骨髓活检:(免疫组化) CD34、CD117 显示幼稚细胞阳性,数量未见增多;CD235a 显示红系增生活跃;CD3 反应性 T 细胞阳性,散在分布;CD20 反应性 B 细胞阳性,散在分布;CD33、MPO 显示粒细胞阳性;CD42 显示巨核细胞阳性。结论:骨髓象示骨髓增殖性肿瘤(MPN)。基因检测:BCR-ABL1 融合基因 p210 型、p190 型、p230 型均为阴性。JAK2 基因 V617F 突变定量检测阳性。M 蛋白阴性。考虑患者滤泡性淋巴瘤、多发性骨髓瘤,合并骨髓增殖性肿瘤之真性红细胞增多症,根据 CT 及骨髓评估,现淋巴瘤、骨髓瘤病情稳定,治疗加用羟基脲口服抑制骨髓增生,继续观察随访。

## 讨 论

第二肿瘤,又叫重复癌(multiple primary malignant neoplasms, MPMNs),是指同一器官、成对器官组织、同一系统不同部位以及不同系统的器官组织中同时或先后发生 2 个或 2 个以上各自独立的原发肿瘤。一般根据肿瘤发生的时间可分为同时性(发生时间 < 6 个月)和异时性(发生时间  $\geq 6$  个月)。各肿瘤之间必须相互独立存在,每个肿瘤组织学上均为恶性,且每个肿瘤都有各自独特的病理形态特点,并排除相互转移的可能<sup>[2]</sup>。

多种文献表明,恶性淋巴瘤并发的第二肿瘤多以白血病、MDS<sup>[3]</sup>和实体瘤常见,实体瘤中又以乳腺癌、消化道肿瘤最为多见。

一般认为淋巴瘤患者合并第二肿瘤的危险因素为:放化疗、年龄、免疫紊乱、异常癌基因、临床分期以及吸烟等。

放化疗是第二肿瘤危险因素中最主要的原因

之一。化疗药物可增加第二肿瘤的发生,尤其是烷化剂、蒽环类药物<sup>[4,5]</sup>。烷化剂是一种致诱变剂,作用机制为其可与 DNA 双螺旋结合,发生交叉联结,抑制 DNA 的合成;同时也可干扰 RNA 的功能,导致染色体重排,引起基因突变,导致细胞增殖失控。如环磷酰胺就是一种常见的烷化剂,对于其继发第二肿瘤的报道较多。阿霉素为蒽环类抗癌抗生素,主要作用是插入 DNA 碱基对之间与氨糖呈静电结合,阻滞 DNA 聚合酶,抑制 DNA 合成,并有破坏细胞膜结构和功能的作用。阿霉素在动物中有致癌作用<sup>[6]</sup>,研究报道,阿霉素对人体细胞也具有致畸变效应,可以引起细胞遗传学上的改变。环磷酰胺、阿霉素均为化疗方案 CHOP 中的关键组成药物,对多次化疗患者合并第二肿瘤有可能存在相关性。放射线有致染色体损伤的作用,放射线短时间内在放疗患者体内大剂量摄入与第二肿瘤发生有一定相关性。本报告前 4 例患者确诊淋巴瘤后都进行了 CHOP 方案化疗。第 3、4 例患者先后多次行多种方案化疗,且行多次增强 CT 和 PET-CT 检查。第 5 例患者在确诊淋巴瘤前因多发性骨髓瘤行多次含阿霉素的化疗。因此均存在较多高危因素。

年龄也是淋巴瘤患者预后、继发第二肿瘤的危险因素之一。初治 >45 岁的患者发生各种继发肿瘤的风险更高<sup>[4]</sup>。国外报道提出年轻的侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者较年纪大的患者更容易继发第二肿瘤,这可能是因为年轻的患者总体生存时间长,可随访的时间也长,统计到的第二肿瘤病例更多<sup>[7]</sup>。一项来自瑞典的研究表明,治疗的年龄决定了第二肿瘤发生的相对危险度,<20 岁非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin's lymphoma,NHL)患者组实体瘤的标准化发生率高于 >70 岁患者组,在淋巴瘤确诊后 21 年~30 年继发实体瘤的死亡率是最高的<sup>[8]</sup>。另一项意大利的研究也表明,年轻的 DLBCL 患者的第二肿瘤发生率增加,而老年 DLBCL 患者的第二肿瘤发生率则与意大利正常人群的风险相同<sup>[9]</sup>。本组患者均 >60 岁,可能与合并第二肿瘤有一定相关。

另外,许多恶性肿瘤患者都存在细胞免疫异常,造成机体对肿瘤细胞的免疫监视作用减弱,促使继发肿瘤容易发生。化疗药物和分子靶向药物亦可损伤机体的免疫系统<sup>[10]</sup>。如美罗华(利妥昔单抗)是 B 细胞淋巴瘤分子靶向药物,大部分 B 细胞淋巴瘤化疗均联合美罗华。它是抗原 CD20 的特异性抗体,可以启动 B 细胞溶解的免疫反应,释放相关细胞因子,导致免疫紊乱。在淋巴瘤组织中还可以检

测到多种细胞因子,如 IL-9、IL-10、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial cell growth factor,VEGF)、转化生长因子  $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ ,TGF- $\beta$ )等,这些细胞因子可以影响细胞生长环境,也可能与淋巴瘤自身发生发展及继发第二肿瘤有一定相关性<sup>[11~13]</sup>。本组第 2、3、4 例患者都使用了美罗华联合化疗,也存在免疫异常。

不少淋巴瘤患者可以检测到染色体易位与重排、癌基因的过度表达和抑癌基因的受抑,这些因素均可能引发肿瘤增殖。Ki-67 的高表达就是淋巴瘤的一项预后不良指标。部分淋巴瘤细胞中也有检测到 P53 抑癌基因突变。还有通过荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization,FISH)检测发现的双打击淋巴瘤,其细胞遗传学存在 MYC 和 BCL-2 基因重排,或者 MYC 和 BCL-6 基因重排,预后较差<sup>[14]</sup>。本组前 4 例患者 Ki-67 均为高表达,但当时未行 FISH 检测和 P53 基因检测,导致数据不完善。

恶性淋巴瘤的 Ann Arbor 分期是继发肿瘤患者的独立预后因素,同时与继发第二肿瘤的潜伏时间相关<sup>[4]</sup>。Ann Arbor 分期较晚的 NHL 继发肿瘤潜伏时间和生存时间均较短。本组 5 例患者发病时均为临床分期Ⅲ期,故存在高危因素。

长期吸烟史也可促使癌症的发生,是继发第二肿瘤的危险因素之一<sup>[4]</sup>,也是其独立预后因素之一。

另外,也有文献报道恶性淋巴瘤继发第二肿瘤的危险因素除了上述几点外,不同病理类型也有差异,如慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocyte leukemia,CLL)、滤泡淋巴瘤(follicular lymphoma,FL)、DLBCL 与不同的第二肿瘤发病相关程度不同<sup>[5]</sup>,尤其是 CLL 接受美罗华 + 氟达拉滨 + 环磷酰胺(R-FC)的患者第二肿瘤高发且生存期短<sup>[15]</sup>。

本研究中第 1、2、4 例淋巴瘤患者化疗后发现实体肿瘤,诊断后先行相关肿瘤手术和化疗,再行淋巴瘤后续化疗或靶向治疗,淋巴瘤、实体瘤均病情稳定。第 5 例患者合并骨髓增殖性肿瘤,给予羟基脲口服化疗后也病情稳定。因此,对于淋巴瘤合并第二肿瘤进行综合治疗仍可以取得较好治疗效果。

继发第二肿瘤的淋巴瘤患者预后一般比普通淋巴瘤患者差,治疗上与普通肿瘤转移或者复发患者也不完全相同。因此对于每一个淋巴瘤患者,我们都应该做好定期复查和随访,对上述高危因素进行预防,同时在治疗上提高放化疗的精准化、个体化,并及早进行免疫细胞因子、癌基因、抑癌基因的检

测,以减低第二肿瘤的发生,使第二肿瘤早发现、早诊断、早治疗,提高患者生活质量、延长患者生存时间。

#### 参考文献

- 1 中国多发性骨髓瘤工作组. 中华内科杂志, 2008, 47(10): 869-872.
- 2 陈丽娜, 石庆之, 华建媛, 等. 恶性淋巴瘤继发第二肿瘤的研究进展[J]. 生命的化学, 2015, 35(6): 773-777.
- 3 Gale RP, Bennett JM, Hoffman FO. Therapy-related AML: a slip of the lip can sink a ship. Leuk Res, 2014, 38(3): 418-420.
- 4 徐原林, 王华庆, 钱正子, 等. 非霍奇金淋巴瘤继发第二肿瘤 54 例临床分析[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(19): 1426-1429.
- 5 关晶. 6 种常用抗癌药物对体外培养淋巴细胞遗传损伤的研究[J]. 癌变、畸变、突变, 2009, 21(6): 471-476.
- 6 关晶. 6 种常用抗癌药物对体外培养淋巴细胞遗传损伤的研究[J]. 检测研究, 2017, 21(6): 471-476.
- 7 EC Moser, EM Noordijk, FE Leeuwen. Risk of second cancer after treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma; an EORTC cohort study[J]. Haematologica, 2006, 91(11): 1481-1488.
- 8 Hemminki Kari, Lenner Per, Sundquist Jan, et al. Risk of subsequent solid tumors after non-Hodgkin's lymphoma: effect of diagnostic age and time since diagnosis[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(11): 1850-1857.
- 9 Sacchi S, Marcheselli L, Bari A, et al. Second malignancies after treatment of diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a GISL cohort study[J]. Haematologica, 2008, 93(9): 1335-1342.
- 10 杨少江, 徐理华, 曾萍, 等. R-CHOP 方案对淋巴瘤患者免疫球蛋白及 T 细胞亚群的影响[J]. 临床血液学杂志, 2014, 27(7): 577-580.
- 11 Tzankov A, Heiss S, Ebner S, et al. Angiogenesis in nodal B cell lymphomas: a high throughput study[J]. J Clin Pathol, 2007, 60(5): 476-482.
- 12 Jorgensen JM, Sorensen FB, Bendix K, et al. Expression level, tissue distribution pattern, and prognostic impact of vascular endothelial growth factors VEGF and VEGF-C and their receptors Flt-1, KDR, and Flt-4 in different subtypes of non-Hodgkin lymphomas[J]. Leuk Lymphoma, 2009, 50(10): 1647-1660.
- 13 崔激, 王润田. 参与肿瘤免疫逃逸的免疫抑制分子[J]. 临床肿瘤学杂志, 2005, 10(5): 545-548.
- 14 郭宝平, 岑洪. 关于双打击淋巴瘤的新认识: 诊断、预后及治疗进展[J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(2): 92-94.
- 15 Benjamini O, Jain P, Trinh L, et al. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia who received frontline fludarabine, cyclophosphamide and rituximab therapy: distribution and clinical outcomes[J]. Leuk Lymphoma, 2015, 56(6): 1643-1650.

(2018-02-22 收稿 2019-08-22 修回)

(上接第 428 页)

- 4 Shafiq M, Karim F. Red cell antigen loss in a patient with chronic myeloid leukemia: a case of ABO discrepancy[J]. Transfusion Apher Sci, 2015, 52(1): 103-104.
- 5 杨琳, 张勇萍, 穆士杰, 等. 39 例骨髓增生异常综合征患者输血相容性检测结果分析[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(11): 1554-1556.
- 6 Mortazavi H, Hajian S, Fadavi E, et al. ABO blood groups in oral cancer: a first case-control study in a defined group of Iranian patients [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(3): 1415-1418.
- 7 Chihara Y, Sugano K, Kobayashi A, et al. Loss of blood group A antigen expression in bladder cancer caused by allelic loss and/or methylation of the ABO gene[J]. Lab Invest, 2005, 85(7): 895-907.
- 8 韩蕊, 刘裔军, 张明媚. A 亚型的血型鉴定与安全输血[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(14): 2446-2448.
- 9 庄光艳, 闫芳, 侯玉涛, 等. 血液病致 ABO 抗原减弱的血型基因定型研究[J]. 北京医学, 2014, 36(6): 478-480.
- 10 屈林, 李景和, 刘凤霞. ABO 血型抗原减弱所致疑难血型的原因分析及鉴定方法[J]. 中国输血杂志, 2010, 23(9): 706-708.
- 11 刘于嵩, 宋建, 岑宜静, 等. A\_2 型急性髓系白血病患者血型鉴定及输血策略研究——附 1 例报道[J]. 中国输血杂志, 2018, 31(6): 634-636.
- 12 Lee JS, Ro JY, Sahin AA, et al. Expression of blood-group antigen A—a favorable prognostic factor in non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 1991, 324(16): 1084-1090.
- 13 黄丹丹. A 抗原减弱白血病患者的 ABO 血型鉴定[J]. 中国输血杂志, 2013, 26(9): 864-866.
- 14 Bianco-Miotto T, Hussey DJ, Day TK, et al. DNA methylation of the ABO promoter underlies Loss of ABO allelic expression in a significant proportion of leukemic patients [J]. Plos One, 2009, 4(3): e4788.
- 15 Dabelsteen E, Gao S. ABO blood-group antigens in oral cancer[J]. J Dent Res, 2005, 84(1): 21-28.
- 16 中国医师协会急诊医师分会. 特殊情况紧急输血专家共识[J]. 中国医师协会急诊医师分会, 2013, 33(6): 481-483.
- 17 中国医师协会输血科医师分会, 中华医学会临床输血分会. 特殊情况紧急抢救输血推荐方案[J]. 中国输血杂志, 2014, 27(1): 1-3.
- 18 周雪丽, 阎石, 陆荣, 等. 血液病患者 ABO 血型抗原减弱及其输血对策[J]. 临床输血与检验, 2007(4): 325-327.

(2019-04-22 收稿 2019-07-30 修回)